FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DE TOURS

1967

1

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 20 JAN. 1967

par Jean-Marie JACQUET

NÉ le 19 Octobre 1937 à POITIERS (Vienne)

Ancien externe des Hôpitaux de TOURS

Contribution à l'Étude de l'Association Thymome - Érythroblastopénie

PRÉSIDENT DU JURY DE THÈSE

Monsieur le Professeur P . JOBARD

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur R . ARNAUD

Monsieur le Docteur J . BAUDOUIN

Monsieur le Professeur M . ROUZAUD

29 - Tayo. Bos, Leyde

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DE TOURS

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le :

par Jean-Marie JACQUET

NÉ le 19 Octobre 1937 à POITIERS (Vienne)

Ancien externe des Hôpitaux de TOURS

Contribution à l'Étude de l'Association Thymome-Érythroblastopénie

PRÉSIDENT DU JURY DE THÈSE

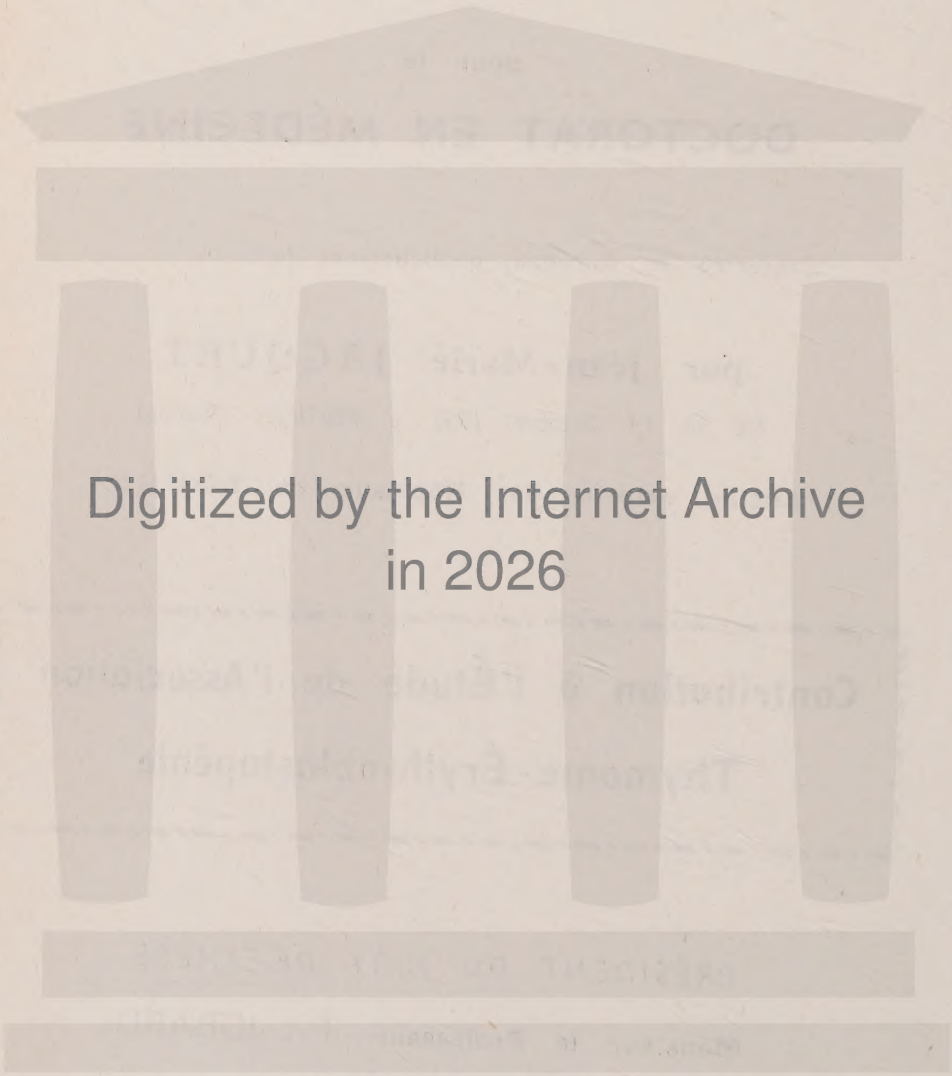
Monsieur le Professeur P. JOBARD

MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur R. ARNAUD

Monsieur le Docteur J. BAUDOUIN

Monsieur le Professeur M. ROUZAUD



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549621_0027

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

T O U R S

DOYEN : Professeur G. DESBUQUOIS
ASSESSEUR : Professeur M.A. DURAND
SECRETAIRE : Monsieur J. GANNIER

- PROFESSEURS HONORAIRES -

MM. GAUDEAU - HUC - LETELLIER - PAULIN - DENOYELLE - MERCIER - FROMENTY - BONNIN.

- PROFESSEURS TITULAIRES -

MM. ARDOUIN..... Oto-Rhino-Laryngologie
ARNAUD..... Bactériologie
ARON..... Clinique Médicale
BARRE..... Chimie Pharmacie
BOULARD..... Hygiène et Hydrologie
COMBESCOT..... Zoologie et Parasitologie
CROUZAT-REYNES..... Physique Pharmaceutique
DESBUQUOIS..... Clinique Médicale Infantile
DURAND..... Matière Médicale
GARESTIER..... Botanique et Biologie Végétale
GAUTIER..... Thérapeutique
GOUAZE..... Anatomie

.../...

MM. GRECO..... Séméiologie Chirurgicale
HUSSENSTEIN..... Clinique Chirurgicale Orthopédique
JOBARD..... Anatomie Pathologique
LARMANDE..... Ophtalmologie
LIEFFRING..... Technique Opératoire
MAILLET..... Histologie
RAYNAUD..... Pathologie Médicale
RICHARD..... Clinique Obstétricale & Gynécologi
ROUZAUD..... Clinique Neuro-Psychiatrique
THOUVENOT..... Physiologie
VACHER..... Médecine Légale & Sociale
VANDOOREN..... Pathologie Chirurgicale
VIALARD-GOUDOU..... Pharmacie Galénique
VIALLE..... Clinique Chirurgicale
WEILL..... Biochimie

- PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL -

MM. COMBE..... Pédiatrie
VARGUES..... Bactériologie

- PROFESSEURS SANS CHAIRE -

Mme FOUSSARD..... Pharmacodynamie
Mlle HALOT..... Chimie Analytique
MM. NEEL..... Pathologie Expérimentale
SIZARET..... Neuro-Psychiatrie

- MAITRE DE CONFERENCES ET AGREGES -

MM. BERTRAND..... Médecine Générale
BRIZON..... Urologie
BROCHIER..... Médecine Générale

.../...

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MM. CASTAING..... Orthopédie
ECARLAT..... Electro-Radiologie
FABIANI..... Toxicologie
GLORION..... Chirurgie Générale
GRENIER..... Maladies Infectieuses
HARICHAUX..... Physiologie
LANFRANCHI..... Médecine Générale
LE CHEVALLIER..... Rhumatologie
LEROUX..... Hématologie
MICHEL..... Electro-Radiologie
MORAND..... Médecine Générale
MOURAY..... Biochimie
NIVIERE..... Chimie Pharmacie
QUERE..... Ophtalmologie
SCHMITT..... Pharmacologie
SOUPOUL..... Anatomie
WINCKLER..... Anesthésiologie

- FAISANT FONCTION D'AGREGE -

MM. de LAUTURE..... Hygiène
de HEAULME..... Physique Médicale

-o-o-o-o-

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JOBARD

Professeur d'Anatomie Pathologique
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Avec Toute Notre Reconnaissance.

-o-o-o-o-

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BAUDOUIN

Médecin des Hôpitaux
Chef du Service de Pneumo-Phtisiologie
du C.H.R. de TOURS.

Qui nous a accueilli dans son service durant six mois de notre externat et que nous remercions d'avoir bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse.

En Temoignage de Notre très sincère Respect.

--o--o--o--o--

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. DEZILE

Chef de Clinique à la Faculté
Médecin-Assistant du Service de Pneumo-Phtisiologie
du C.H.R. de TOURS.

Pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de ce travail.

Avec Toute Notre Amitié.

--o--o-o-o-

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE TOURS

- MONSIEUR LE PROFESSEUR J. HUSSENSTEIN
  Professeur de Clinique Chirurgicale Orthopédique

- MONSIEUR LE PROFESSEUR R. RAYNAUD
  Professeur de Pathologie Médicale

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. BRIZON

- MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE M. VANDOOREN

- MADEMOISELLE LE PROFESSEUR AGREGE M. BROCHIER

--o--o--o--o--

A Mes PARENTS,

Qui m'ont tant aidé et qui ont su me faire aimer, avec tout ce qu'il comporte de joie et de servitude, l'exercice de la médecine de campagne.

Avec Toute Mon Affection.

A MA FEMME,
A PATRICK,
A VERONIQUE,

Avec Tout Mon Amour.

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

-o-o-o-o-

Le présent travail a été réalisé dans le Service de Pneumo-Phtisiologie du Centre Hospitalier et Universitaire de TOURS.

(Docteur J. BAUDOUIN)

-o-o-o-o-

I - INTRODUCTION

Depuis la première observation rapportée en 1928 par MITRAS et PRESSEL, une soixantaine de cas d'erythroblastopénie associée à une tumeur thymique ont été publiés dans la littérature mondiale. Nous avons pu consulter 55 de ces observations auxquelles s'ajoute l'observation inédite que nous rapportons dans le présent travail. Les 3/4 de ces observations ont été publiées au cours des dix dernières années.

Or, c'est au cours des dix dernières années également qu'ont été accomplis des progrès décisifs concernant la physiologie du thymus.

Il apparait donc utile de rassembler les faits cliniques, hématologiques, immunologiques et thérapeutiques à partir des observations publiées, et de les confronter aux acquisitions récentes concernant la physiologie du thymus, afin d'essayer de préciser le mécanisme pathogénique qui lie le thymome et l'érythroblastopénie.

Nous envisagerons donc successivement dans ce travail :

1°- Les faits cliniques et l'évolution des érythroblastopénies associées aux tumeurs thymiques.

2°- Les données hématologiques et immunologiques.

3°- Les données histologiques.

.../...

4°- Les modalités du traitement que l'on peut opposer à l'érythroblastopénie et les résultats thérapeutiques.

Nous nous efforcerons également de déterminer s'il existe certaines corrélations significatives entre ces différentes données.

Au chapitre de la pathogénie, nous exposerons succintement les données récentes concernant le rôle du thymus et du système lymphoïde dans l'immunité et la tolérance.

Nous nous efforcerons ensuite de déterminer dans quelle mesure ces acquisitions nouvelles permettent de préciser le mécanisme pathogénique qui lie l'érythroblastopénie et le thymome et dans quelle mesure ce mécanisme pathogénique permet également de relier entre eux un certain nombre de faits apparemment disparates et sans aucun lien.

-o-o-o-o-o-

II - OBSERVATION

Monsieur Lie..... Joseph âgé de 75 ans est hospitalisé en octobre 1963 pour une asthénie intense progressive apparue depuis plusieurs mois, s'accompagnant d'accès lypothymiques et d'un amaigrissement de 7 kg. au cours des 4 derniers mois.

A l'examen clinique on est frappé d'emblée par l'intense décoloration des muqueuses et des conjonctives, l'interrogatoire ne retrouve aucun symptome digestif. Il n'existe ni phénomènes douloureux ni troubles du transit, aucun élément témoignant d'une intoxication éthylique, aucun trouble urinaire.

La tension artérielle est à 8-6, le pouls à 75 régulier, à l'auscultation cardiaque les bruits sont assourdis mais normaux.

La palpation de l'abdomen montre un foie et une rate de volume normal; les aires ganglionnaires sont libres, on note l'absence de purpura; le toucher rectal permet de découvrir une prostate irrégulière mais de volume normal. Il n'existe aucun symptôme fonctionnel respiratoire l'examen physique du thorax est normal. L'exploration des réflexes ostéo-tendineux et cutanés ne révèle aucune anomalie de ceux-ci. La température est à 38°.

Au terme de ce premier bilan clinique on se trouve donc en présence d'un sujet présentant un syndrome anémique intense avec fièvre et atteinte de l'état général. Un certain nombre d'examens complémentaires sont alors pratiqués dans le but de préciser l'intensité de cette anémie et son étiologie.

EXAMENS BIOLOGIQUES

1°- La Numération-formule sanguine pratiquée d'urgence montre :

hématies	1.650.000
hématocrite	15 %
hémoglobine	33 %
valeur globulaire	1
Globules blancs	4.100
Polynucléaires	48 %
Polyeosinophiles	0 %
Lymphocytes	48 %
Monocytes	4 %
Plaquettes	144.000

Il s'agit donc d'une anémie normochrome associée une thrombopénie et à une leucopénie avec neutropéni

2°- Le Myélogramme effectué sur la moelle sternale montre une moelle très riche dont les éléments se répartissent de la façon suivante :

A - Eléments nucléés de la série rouge

Erythroblastes	basophiles	1
"	polychromatophiles	2
"	acidophiles	

.../...

B - Eléments blancs

- Série myeloïde (granulocytes)

myéloblastes	4	
myélocytes neutrophiles	40	
métamyélocytes	16	93 %
polyneutrophiles	33	

- Série non myéloïde

lymphocytes	5	
histiocytes	1	7 %
plasmocytes	1	

- Eléments inclassables

noyaux nus	2

Il n'existe pas d'éléments anormaux caractéristiques en faveur d'une anémie de Biermer, d'une leucose aigue ou d'un envahissement néoplasique secondaire de la moelle, par contre, mérite d'être soulignée l'importance de l'érythroblastopénie associée à une prolifération de la lignée myéloïde sans trouble de la maturation.

3°- Autres examens

- B W : négatif
- vitesse de sédimentation :

1ère heure	:	88
2ème heure	:	115
24ème heure	:	132

- temps de saignement : 3'
- temps de coagulation : 7'30"
- fibrinémie : 1,50 g
- phosphatases : acides : 0,14 U
  alcalines : 2 U
- thromboclastogramme : normal
- tests de Coombs
  direct: négatif
  indirect: négatif

.../...

- urée : 0,52
- glycémie : 1,12
- Etude de la Fibrinolyse : Von Kaulla
  - lyse physiologique : lyse partielle au bo
    de deux heures
  - lyse avec Trypsine : 7'30"
- Electrophorèse des Protides
  - protides totaux : 67 g
  - globulines : alpha 1 = 4,7 %
    alpha 2 = 12,2 %
    béta = 15 %
    gamma = 13,3 %
  - albumines / globulines = 1,18
  - cholestérol total = 1,44 g
  - bilirubine totale = 12 g
  - Whaler-Rose : négatif
  - Recherche de cellules de Haargraves: négati
  - Tests de labilité plasmatique
    - Mac lagan : 13
    - Hanger : 0
    - Gros : 1
    - Rouge colloidal : +
    - Kunkel phenolique : 15

4°- Réaction de Kastle-Meyer : negative

5°- Examen des urines :

histologie : rares polynucleaires
rares globules rouges
cristaux d'acide urique

Bactériologie à l'examen : pas de bacilles de koch
bacilles gram négatif
culture d'un escherichia Coli

Albumine et Sucre : néant.

.../...

EXAMENS RADIOLOGIQUES

1°- L'étude radiographique du tube digestif (oesophage, estomac, grêle, cadre colique) ne met en évidence aucune lésion organique susceptible d'être à l'origine d'hémorragies digestives ; il n'existe pas de hernie hiatale.

2°- L'urographie intra-veineuse est également normale.

3°- La radiographie du thorax, par contre, met en évidence une image pathologique dans le champ pulmonaire gauche.

Sur le cliché de face, celle-ci apparaît comme une opacité arrondie, de la taille d'une tête de nouveau-né, dense, homogène, à contour circulaire, régulier, nette en dehors, se confondant avec la silhouett cardiaque en dedans, qui est refoulée à droite par la formation tumorale.

Sur le cliché de profil la masse présente également un contour circulaire régulier. Elle siège à l'étage inférieur du médiatin anterieur, arrivant presque au contact de la paroi thoracique en avant.

4°- Bronchographie

Elle montre le refoulement du système bronchique gauche la lobaire inférieure décrit une courbe à concavité antérieure dans laquelle vient s'inscrire la masse tumorale.

.../...

BRONCHOSCOPIE

Aspect d'aplatissement du système bronchique gauch aspect inflammatoire du territoire lobaire inférieur av oedème, rougeur, hypersecrétion. Secrétions mucopurulen tes provenant de l'orifice de la lingula. Biopsie au niveau de l'éperon lobaire supérieur. Des secrétions sont recueillies pour examen cytologique dont voici les compte-rendus :

1°- Le fragment de biopsie ne montre qu'une infil-tration inflammatoire sub-chronique, modérée non spéci-fique de la muqueuse bronchique. Il n'a été observé aucune prolifération tumorale dans les limites de ce prélèvement.

2°- Il n'a pas été vu de cellules atypiques dans l'ensemble de ces prélèvements d'aspiration bronchique.

Au total, il s'agit donc d'un malade présentant un tableau clinique associant une anémie avec Erythroblas-topénie élective et une tumeur de l'étage inférieur du médiatin anterieur.

Devant cette association on évoque le diagnostic de thymome et on recherche l'association éventuelle d'u myasthénie.

EXAMEN ELECTRIQUE

L'examen électrique de l'ensemble des muscles et des nerfs des membres supérieurs et inférieurs montre une diminution très importante de l'excitabilité fara-dique par élévation du seuil d'excitation. Les réaction galvaniques sont normales quantitativement et qualitati vement en particulier il n'existe ni lenteur, ni modi-

.../...

fication à la formule de secousse.

La réaction myasthénique de Jolly recherchée au niveau de plusieurs groupes musculaires des membres inférieurs et supérieurs donne des résultats négatifs

Conclusion : Hypoexcitabilité faradique généralisée

[illegible]

Le diagnostic étant posé on envisage alors le problème thérapeutique.

La chirurgie d'emblée comportant l'exerèse de la tumeur est finalement récusée, compte-tenu de l'âge du malade et de l'altération de l'état général. On décide d'instituer une corticothérapie et d'envisager secondairement la chirurgie en cas de résultat incomplet ou transitoire et si l'état général le permet. On administre 40 mg puis 45 mg de D.hydrocortisone sans noter d'amélioration sur le plan clinique et hématologique. A plusieurs reprises le malade doit subir des transfusions.

Le myélogramme pratiqué au 30ème jour du traitement donne les résultats suivants :

- Série rouge :

érythroblastes basophiles	: 1	) 4 %
érythroblastes poly et acidophiles	: 3	)

- Série myeloïdes (73 %)

myéloblastes	: 2
neutro myélo	: 24
neutro métamyélo	: 12
neutro poly	: 31
Eosino myelo	: 1
Eosino métamyélo	: 2
Basocytes	: 1

.../...

- Eléments non myéloïdes (47 %)

lymphocytes	:	26
plasmocytes	:	1

- Eléments inclassables :

noyaux nus	:	3

Les frottis sont moins riches que les précédents. Il semble donc exister un certain épuisement de la fonction hématopoïétique de la moelle. Les mégacariocytes qui étaient très nombreux sur le premier médullogramme sont rares sur ces derniers frottis. Il persiste une hypoplasie érythroblastique très nette. Les autres lignées ne présentent pas d'anomalies caractéristiques.

A la fin du quatrième mois de traitement le malade présente un syndrome bronchopneumonique que les antibiotiques ne parviennent pas à juguler et qui entraîne rapidement la mort.

EXAMEN ANATOMIQUE (Docteur JOUARD)

- Volumineux Thymome (15 cm x 13 cm x 10 cm, 900 g régulièrement encapsulé et facilement clivable des organes voisins.
- Volumineux épanchement pleural. Important [illegible] droite et [illegible] la plèvre gauche.

Examens histologiques :

Coeur : poids 320 g. Dilatation des ventricules droit et gauche. Endartérite du tronc commun marquée de l'intima des branches de division des troncs coronaires. Le myocarde est d'aspect subnormal.

.../...

Poumons : Poids droit 950 g, gauche 350 g.
Le poumon droit est le siège d'un important oedème alveolaire diffus dans lequel prolifèrent de très nombreux pneumocoques. Une réaction inflammatoire aigue s'ébauche par endroits : quelques polynucléaires sont alors présents dans le liquide d'oedème. Dans les bronches, une flore microbienne plus polymorphe accompagnée de nombreuses levures (candida albicans) est visible.
Le poumon gauche présente les altérations d'un collapsus ancien. Les parois inter-alvéolaires sont nettement épaissies et fibreuses. Quelques polynucléaires sont parfois visibles dans les cavités alvéolaires collabées. La muqueuse des petites bronches montre parfois des altérations de bronchite chronique.

Rate : Poids 190 g. Les cordons lymphoïdes et les corpuscules de MALPIGHI sont atrophiés. Les cordons de BILLROTH et les sinus veineux sont fortement congestionnés. De nombreux et importants dépôts ferriques sont visibles dans la pulpe rouge.

Foie : Poids 1.0 g.
Intense surcharge ferrique diffuse des hépatocytes et des cellules de KUPFFER. Absence de fibrose. Présence de 3 petits nodules fibro-nécrotiques anciens calcifiés dans le parenchyme en arrière du hile.

Duodénum : A 2 cm du pylore environ, dans la paroi duodénale, un petit nodule blanchâtre apparait constitué par un système de canaux revêtu par un épithélium

.../...

cylindro-cubique et entourés de tissu fibreux dense. Ils sont groupés en deux lobules, l'un sous-muqueux, l'autre situé à l'extérieur de la musculeuse, au contac du parenchyme pancréatique. Il s'agit là vraisemblablement de lobules pancréatiques hypoplasiques, réduits à leurs canaux excréteurs.

Pancréas : Aspect histologique subnormal.

Reins : Poids droit 140 g. gauche 145 g.
Le parenchyme rénal est dans l'ensemble d'aspect subnormal. Les lésions de sclérose artérielle et artériolaire sont d'intensité variable, et quelques petits groupes de glomérules hyalinisés sont visibles à la périphérie du cortex.
Cependant, une des papilles montre une zône de nécrose très limitée de son sommet, infiltrée de nombreux polynucléaires.

Prostate : Nettement hypertrophiée (diamètre 5,5 cm). Elle présente quelques territoires occupés par des tubes de petit calibre disposés sans ordre et suspect de correspondre à un épithélioma encore mal évolué. L'autolyse déjà marquée ne permet pas de conclure avec certitude. La muqueuse de l'urètre intra-prostatique est remaniée par une infiltration inflammatoire chronique modérée et montre de nombreux dépôts de pigment ferrique.

Testicules : Les éléments de la ligne séminale ont presque entièrement disparu des tubes séminifères. Les membranes basales de ces tubes présentent un net épais-

.../...

sissement fibro-hyalin. Le tissu conjonctif interstitiel est également anormalement fibreux et on n'y rencontre que de très rares cellules interstitielles de LEYDIG.

Hypophyse : Le lobe antérieur est relativement volumineux. On y observe une forte proportion de cellules acidophiles plus ou moins volumineuses dont le cytoplasme contient des vacuoles. La présence de ces cellules est vraisemblablement en rapport avec la regression des gonades.

Thyroïde : La glande présente en général un aspect histologique d'hypoactivité. Il existe cependant dans un lobe un petit adénome de deux millimètres de diamètre en état d'hyperactivité avec des vésicules parfoi volumineuses contenant une colloïde diluée. Important rétrécissement athéroscléreux des artères péri-thyroïdiennes.

Surrénales : Hyperplasie adénomateuse du cortex, par endroits assez marquée. Les médullo-surrénales paraissent plus volumineuses qu'habituellement. Un minuscul nodule léiomyomateux vraisemblablement développé à partir d'une paroi veineuse est visible dans l'une d'elle.

Moelle osseuse : L'activité hématopoïétique est d'intensité très variable. Dans les côtes, elle occup la totalité des cavités médullaires. Dans le sternum

.../...

et les vertèbres, elle est souvent très clairsemée, les ilôts cellulaires étant séparés par un abondant tissu adipeux. Du point de vue qualitatif, les différentes lignées sont représentées. Les éléments jeunes sont parfois nombreux. Les érythroblastes nettement identifiables sont peu nombreux. On observe d'assez nombreux noyaux arrondis denses, de petite taille, non entourés de cytoplasme, qui pourraient correspondre à des éléments lymphocytaires.

Muscles striés : La plupart des nombreux prélèvements examinés montrent quelques infiltrats lymphocytaires entre les fibres striées, plus rarement autour des vaisseaux.

Encéphale : Poids 1670 g. Aspect histologique subnormal des différents prélèvements examinés. Exceptionnels infiltrats lymphocytaires périvasculaires.

Tumeur thymique : La tumeur est limitée par une capsule périphérique fibreuse dense, plus ou moins épaisse. Elle est soutenue par des travées conjonctivo-vasculaires d'importance très variable d'un point à un autre, délimitant parfois des lobules relativement réguliers, tandis qu'ailleurs de larges plages tumorales ne sont parcourues que par de rares axes fibreux. Cette tumeur est constituée par la prolifération d'un réticulum de densité très variable, composé de petits éléments aux noyaux ovalaires, souvent nettement allongés, peu chargés en chromatine, et dont les limites cytoplasmique sont peu visibles.

.../...

Dans certains lobules, ce réticulum est habité par des lymphocytes assez nombreux. Le plus souvent, les lymphocytes sont très rares ou absents. Dans ces zônes les éléments du réticulum sont parfois séparés par une substance interstitielle abondante, d'aspect fibro-hyalin. A la périphérie des lobules tumoraux, on rencontre par endroits de petits massifs cellulaires creusés de quelques lacunes arrondies ou irrégulières. Il n'a pas été vu de corpuscules de HASSAL.
Ce thymome ne présente aucun caractère histologique de malignité.

CONCLUSIONS :

- Volumineux thymome dépourvu de caractères histologiqu de malignité.
- Important collapsus du poumon gauche et épanchement pleural gauche.
- Oedème inflammatoire du poumon droit avec prolifération pneumococcique.
- Enorme surcharge ferrique hépato-splénique secondaire aux transfusions.
- Infiltrats lymphocytaires dans les muscles striés.

-o-o-o-o-

III - ETUDE CLINIQUE ET EVOLUTION

1°- Généralités :

Il ressort de l'ensemble des 59 observations publiées, sur lesquelles repose le présent travail, que l'âge des malades présentant une association tumeur thymique-érythroblastopénie se situe entre 20 et 78 ans avec une moyenne d'âge de 60 ans. Cinq malades seulement ont moins de 40 ans et 10 malades plus de 70 ans. On note une nette prépondérance du sexe féminin (65 % des cas).

2°- Circonstances de découverte :

Dans la très grande majorité des cas, la tumeur thymique est asymptomatique, il est rare qu'elle entraîne des signes physiques ou fonctionnels de compression médiastinale et habituellement c'est l'examen radiographique du thorax, pratiqué dans le cadre d'un bilan de routine, qui met en évidence la tumeur, dont la situation dans le médiatin antéro-supérieur évoque à elle seule la nature thymique.

Le plus souvent, ce sont les symptômes de l'anémie vertiges, céphalées, palpitations, dyspnée, asthénie, qui inquiètent le malade et conduisent à l'hospitalisation en raison de l'importance de cette anémie, attesté par l'intense décoloration des téguments et des conjonctives.

.../...

Parfois, enfin, c'est à l'occasion d'un épisode infectieux aigu que sont notés les signes d'anémie et déclenchées les multiples investigations qui conduiront au diagnostic.

3°- Rapports chronologiques entre le thymome et l'érythroblastopénie.

Dans la très grande majorité des cas la constatation du thymome et celle de l'érythroblastopénie sont simultanées ou assez proches dans le temps. L'anémie étant identifiée, le thymome sera découvert soit par l'examen radiographique du thorax soit par le chirurgien, amené à effectuer une thymectomie chez un sujet présentant en outre, une myasthénie, soit enfin par l'anatomo-pathologiste, lors de l'autopsie pratiqu au terme d'une évolution rapidement fatale.

Il existe cependant un certain nombre d'observations où la découverte de la tumeur thymique est bien antérieure à l'apparition de l'anémie, de plusieurs mois ou années voire même 30 ans dans l'observation de [illegible].

On voit facilement tout le parti que l'on pourrait tirer de cette chronologie pour établir une relation de cause à effet entre le thymome et l'anémie, mais certaines observations vont à l'encontre d'une telle interprétation.

Ce sont :

1°- les observations dans lesquelles la tumeur thymique a effectivement précédé l'anémie, mais où

.../...

celle-ci est survenue alors que le malade avait subi une thymectomie quelques mois auparavant (LABAUGE) ou même plusieurs années auparavant (10 ans dans l'observation de JACOBS, 2 ans chez le malade d'ANDERSEN).

De ces observations, on pourrait rapprocher celles de RADOJEVIC, ou une anémie est apparue chez deux de ses malades, au décours de l'irradiation d'un thymome par les rayons X (encore qu'on ne puisse écarter l'hypothèse que cette anemie associée à une pancytopénie n'ait été induite par l'irradiation elle-même).

2°- Les documents dont font état certaines observations (THEVENARD, GREEN) permettent de penser que dans un certain nombre de cas, la tumeur thymique est postérieure aux première manifestations de l'érythroblastopénie. Mais ceci ne permet pas de rejeter l'hypothèse selo laquelle la tumeur a effectivement précédé l'anémie, son volume étant à un stade infraradiologique lorsque celle-ci s'est manifestée. Les confrontations anatomo-radiologiques ont en effet maintes fois démontré la difficulté de mettre en évidence radiologiquement des tumeurs thymiques de faible volume et l'intérêt dans ce domaine de la médiastionographie gazeuse.

3°- Les Antécédents :

Dans la plupart des observations, on ne note pas d'antécédents particuliers. Cependant, 18 observations font état d'antécédents infectieux, parfois sévères, au cours des mois ou des années ayant précédé l'anémie.

.../...

Parmi ces antécédents infectieux, les infections respiratoires, [illegible] d'abcès, pneumonies, bronchopneumonies, occupent une place de choix et nous les avons retrouvées 10 fois. Viennent ensuite les mycoses et les infections cutanées : 4 fois. Les épisodes infectieux d'allure grippale : 3 fois. Les diarrhées : 2 fois. Une fièvre thyphoïde et une méningite purulente. Le pourcentage des malades ayant des antécédents infectieux s'élève donc à 33 %.

Parmi les autres antécédents notables, à signaler l'existence d'une myasthénie dans 8 observations.

5°- L'Evolution :

Sur un total de 56 observations, 35 se rapportent à des malades décédés et 21 à des sujets encore en vie au moment où leur observation a été relatée.

Parmi les sujets décédés :

Pour six observations, il ne nous a pas été possible d'évaluer la durée de survie à compter du début clinique de l'affection.

En ce qui concerne les 29 autres, on note 14 décès survenus au cours de la première année et 8 autres au cours de la seconde année. Les plus longs délais de survi étant 6, 7, 9 et 19 ans. Dans cette dernière observation, rapportée par ANDERSEN et LADEFOGED, il s'agit d'un homme chez qui l'anémie évolua par poussées entrecoupées de longues périodes de rémissions, décédé dans un tableau de bronchopneumonie avec hémosidérose et chez lequel la

.../...

moelle s'avéra normale à l'autopsie, témoignant de la guérison hématologique. Il en fut de même pour deux autres malades (HARRY, HAVARD) décédés respectivement d'une septicémie et d'une staphylococcie pulmonaire, 6 mois et 12 mois après le début de l'affection. A l'autopsie, l'examen de la moelle mit en évidence une érythroblastose normale.

Dans ce groupe, on note donc 3 guérisons, et 14 décés survenus au cours des deux premières années.

Par ailleurs, il nous a paru intéressant de rechercher les différentes causes de décés.

Ainsi, pour l'ensemble des 35 malades, on retrouve au premier rang :

- les infections : 25 fois, se décomposant comme suit :

1°- 14 infections respiratoires,
2°- 4 syndrômes fébriles non précisés,
3°- 3 septicemies,
4°- 2 hépatites virales,
5°- 1 endocardite,
6°- 1 infection urinaire.

Parmi les autres causes de décés on trouve :

1°- 5 hémochromatoses secondaires aux transfusion sanguines,
2°- 4 hémorragies en rapport avec une thrombopéni
3°- 3 insuffisances cardiorespiratoires,
4°- 1 infarctus,
5°- 1 diffusion métastatique d'un thymome malin.

.../...

- En ce qui concerne les sujets non décédés à la date ou fut publiée leur observation, ils constituent un groupe hétérogène.

La délai de survie ne peut constituer un critère de guérison à lui seul, compte-tenu de possibilités de rémissions temporaires durant plusieurs années, suivies de rechutes de l'érythroblastopénie (4 ans chez le malade d'ANDERSEN). Pour ce groupe de malades, les délais de survie se situent entre 4 mois et 13 ans (THEVENARD).

On ne peut également considérer comme critère de guérison exclusif, le rétablissement d'une érythropoièse pratiquement normale à la suite de telle ou telle thérapeutique, car un certain nombre d'observations font état de telles améliorations, mais suivies plus ou moins rapidement d'une rechute.

Les conditions de la survie doivent également être prises en considération. En effet, le pronostic de l'affection est apparemment très différent selon qu'il s'agi d'une érythroblastopénie chronique persistante, plus ou moins bien compensée par des transfusions répétées ou de sujets chez qui l'érythropoièse est maintenue dans des conditions normales soit après intervention chirurgicale (thymectomie, et splénectomie), soit grâce à la poursuit indéfinie d'un traitement médical (corticoïdes et androgène).

Compte-tenu de cet ensemble de considérations, il apparait difficile de définir des critères de guérison. On peut néanmoins considérer que le rétablissement d'une érythropoièse pratiquement normale, aussi bien en ce qui concerne les hématies que l'érythroblastose médullaire, maintenue à l'aide ou en dehors de toute thérapeuti-

.../...

que médicale, à l'exclusion des transfusions sanguines, et au-delà de plusieurs mois, constitue, sinon un état de guérison, du moins un ensemble de conditions qui autorisent à envisager un pronostic favorable.

Sur un total de 21 survivants, 15 malades satisfont à ces conditions et peuvent être considérés comme guéris.

En ce qui concerne les 6 autres cas, il s'agit de malades présentant une érythroblastopénie chronique, plus ou moins compensée par les transfusions sanguines associées ou non à d'autres thérapeutiques médicales et maintenus en survie pendant des délais plus ou moins longs (7 ans dans une observation).

Cette étude sur l'évolution de l'ensemble des cas publiés permet d'établir un pronostic général :

- Environ 25 % des sujets meurent au cours des deux premières années qui suivent les premières manifestations cliniques de l'anémie.
- Dans la même proportion, les différentes thérapeutiques appliquées amènent un état de guérison.
- Dans près de la moitié des cas, on assiste à des délais de survie plus ou moins longs, selon la gravité de l'affection qui conditionne le rythme des transfusions sanguines, et l'efficacité d'autres thérapeutiques médicales éventuellement associées, bien qu'insuffisantes pour rétablir une érythropoièse normale.

Pour conclure ce chapître de généralités cliniques, nous nous bornerons à souligner :

.../...

1°- l'absence d'une chronologie bien établie entre le thymome et l'érythroblastopénie, qui soit en faveur d'une relation de cause à effet entre les deux affections.

2°- la fréquence et l'importance des manifestations infectieuses, surtout respiratoires, que l'on retrouve dans les antécédents de 35 % des malades, et qui constituent 70 % des causes de décés.

3°- l'évolution imprévisible, puisqu'il est des formes rapidement mortelles et des formes curables, entre lesquelles se situent des formes compatibles avec une longue survie. Ce type évolutif ne doit cependant pas faire oublier la gravité de l'affection puisque le quart des malades meurt au cours des deux premières années.

-o-o-o-o-

IV - ETUDE HEMATOLOGIQUE

1°- Le sang périphérique -

a) Les hématies :

Le tableau hématologique est dominé par l'intensité de l'anémie avec un nombre d'hématies le plus souvent inférieur à 2.000.000 parfois même inférieur à 1.000.000. Le taux d'hémoglobine est abaissé dans les mêmes proportions.

Il s'agit d'une anémie normocytaire et normochrome, il n'y a pas de modifications morphologique des hématies, la valeur globulaire est également normale. Il n'existe pas de signes de régénération et les réticulocytes sont pratiquement absents.

Le taux d'incorporation du radio-fer dans les hématies est extrêmement bas, voire nul, ce qui atteste le caractère aplastique de cette anémie (J. [illegible]). Le test de Coombs est négatif, sauf dans de rares observations (LAMBIE, GAFNI) où il était positif, redevenant négatif après splénectomie(LAMBI

b) les leucocytes :

Sur l'ensemble des 56 observations, nous avons pu noter un certain nombre d'anomalies, essentiellement :

.../...

- une leucopénie franche (avec un nombre de leucocytes inférieur à 5.000), associée parfois à une granulopénie qui dans une observation était tombée à 11% (JOSSE). Cette anomalie isolée a été retrouvée dans 6 cas.

- une hyperlymphocytose nette, supérieure à 50% a été retrouvée dans dix cas.

- l'association de leucopénie et d'hyperlymphocytose enfin a été retrouvée dans deux cas.

c) Les plaquettes :

Dans six observations on a constaté une diminution très nette des plaquettes, se traduisant parfois par un syndrôme hémorragique.

Dans cinq autres cas, la thrombopénie s'associait également à une leucopénie avec granulopenie et hyperlymphocytose.

Ces différentes constatations permettent de conclure que des perturbations de la lignée blanche et des plaquettes sont présentes dans plus de la moitié des cas (32 sur 55). Le plus souvent ces anomalies sont découvertes en même temps que l'anémie. Dans quelques observations cependant (ROSS, LAMBIN, GREEN et JOSSE) la lignée blanche était parfaitement normale au début de l'affection et ce n'est qu'au cours de l'évolution que les altérations se sont précisées.

.../...

2°- La moelle -

A part cinq observations, toutes font état des données du médullogramme.

- Dans 17 observations (30 %) on note une érythroblastopénie isolée, tous les autres éléments sont en proportion normale.

- Dans quatre observations (8 %) il y a en outre une hypoplasie globale de tous les autres éléments avec une moelle très pauvre.

- Dans deux observations, on note des perturbations dans la série granulocytaire, consistant en une augmentation des éléments éosinophiles dans un cas et au contraire en une diminution dans l'autre cas.

Les perturbations portant sur les lignées non myéloïdes sont par contre beaucoup plus fréquentes.

- Dans douze cas, on note une augmentation des lymphocytes et une diminution dans un seul cas (GEPNER-WOZNIEWSKA).

- Les Mégacaryocytes sont plus souvent diminués (7 cas) qu'augmentés (3cas), il en va de même pour les plasmocytes, diminués dans quatre cas et augmentés dans trois cas.

- En ce qui concerne les éléments anormaux, trois observations font état de "grandes cellules mononucléés" (LAMBIN, JOSSE, GAFNI).

Habituellement, les anomalies des autres lignées sont constatées simultanément avec l'érythroblastopénie, sur le premier frottis médullaire examiné. Dans deux observations cependant (RADENECKER, THEVENARD)

.../...

la lymphocytose est apparue secondairement, et dans un observation est apparue secondairement une aplasie médullaire globale (HAVARD). Dans notre observation, est apparue secondairement une hypoplasie globale avec hyperlymphocytose relative (26 %).

Il faut noter enfin l'absence de corrélation entre les anomalies sanguines et médullaires. Par exempl si on trouve douze cas avec hyperlymphocytose sanguine et douze cas avec hyperlymphocytose médullaire, on ne trouve que quatre cas avec hyperlymphocytose à la fois sanguine et médullaire. En ce qui concerne les Mégacaryocytes et les thrombocytes dont on connait la filiation, les corrélations sont plus étroites puisque sur les sept cas où fut constatée une diminution des mégacaryocytes dans la moelle, cinq s'accompagnaient également de thrombocytopénie.

En revanche, parmi les dix observations faisant état de thrombocytopénie, pour cinq d'entre elles, le nombre des mégacaryocytes sur le frottis médullaire était normal.

3°- Organes hématopoïétiques -

Dans un certain nombre d'observations, on note l'existence d'une splénomégalie, associée aux autres éléments de l'hypersplénisme (Test de Coombs positif, leucopénie, thrombocytopénie). L'anémie hémolytique qu en résulte aggrave l'érythroblastopénie, elle est reversible par la splénectomie, ainsi que l'atteste la

.../...

négativation du test de Coombs et le retour à la normale de la durée de vie moyenne des hématies.

L'examen histologique de la rate montre une hyperplasie lymphoïde. Dans deux observations, enfin on note l'existence d'adénopathies périphériques, pour lesquelles l'examen histologique ne montre rien d'autre qu'une hyperplasie banale.

Pour conclure, on peut dire que l'érythroblastopénie associée aux tumeurs thymiques est rarement pure (30 % des cas). Le plus souvent, à l'érythroblastopénie s'associent dans le sang périphérique et la moelle des modifications quantitatives des autres éléments, (thrombocytes, mégacaryocytes, lymphocytes plasmocytes, granulocytes). L'anomalie la plus fréquemment rencontrée étant l'hyperlymphocytose sanguine ou médullaire.

--o--o--o--o-

V - ETUDE IMMUNOLOGIQUE

1°- Les Gammaglobulines -

Un certain nombre d'observations font état d'une agammaglobulinémie, mise en évidence par l'électrophorèse des protéines sériques. En fait il s'agit d'hypogammaglobulinémie, compte-tenu du fait que les techniques d'immunoélectrophorèse ont démontré qu'il n'y avait jamais d'agammaglobulinémie totale.

Il existe sept observations de thymome avec érythroblastopénie et hypogammaglobulinémie (LAMBIE, JOSSE, ANDERSEN, GAFNI).

Il existe également sept observations de thymome associés à la seule agammaglobulinémie, sans érythroblastopénie (GAFNI, LINSK, MAC LEAN, RUBIN, JEUNET).

Il est difficile d'apprécier la fréquence avec laquelle l'hypogammaglobulinémie est associée à l'érythroblastopénie, car les observations dans lesquelles il est fait état des données de l'électrophorèse sont rares.

L'électrophorèse a été pratiquée dans 14 cas. Dans sept cas elle a mis en évidence une hypogammaglobulinémie, dans trois de ces sept derniers cas, il est fait état également du taux des protéines sérique et du rapport $\frac{\text{sérum-albumine}}{\text{sérum-globuline}}$.

ien

Le taux des protéines sériques est respectivement à 58.40 et 51 et les rapports $\frac{\text{albumine}}{\text{globulines}}$ à 3 - 3 - et 2,9 soit le double de la normale.

Par ailleurs, les infections à répétition constituant l'expression clinique essentielle des hypogammaglobulinémies, nous avons pu constater que chez les sept malades avec hypogammaglobulinémie on retrouvait la notion d'infection soit au chapitre des antécédents soit à celui des causes de décès, soit aux deux, dans les sept cas considérés.

Si l'on s'en tient aux seuls cas où l'électrophorèse a été pratiquée, on peut par extrapolation conclure que l'hypogammaglobulinémie est présente dans environ 50 % des cas de thymomes, avec érythroblastopénie.

Cependant, compte-tenu de ce qui précède, il est possible également d'essayer de préciser cette fréquence à l'aide de trois éléments :

1°) le taux de protides, sans méconnaître pour autant qu'il peut y avoir des hypogammaglobulinémies sans baisse du taux de protides et réciproquement.

2°) le rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}}$ avec les mêmes réserves que précédemment.

3°) la notion d'infections, soit dans les antécédents, soit à la période terminale.

On constate alors que dans 27 observations sur 5[illegible] (soit 47 %) on retrouve l'un des trois éléments ci-dessus, et l'on ne note que deux observations où la

.../...

notion d'épisodes infectieux coïncide avec un taux de gammaglobulines normal, voire augmenté à l'électrophorèse (12 et 24 %).

Il semble donc qu'en fonction des considérations qui précèdent, on soit autorisé à estimer que dans près de la moitié des cas, l'association thymome-érythroblastopénie s'accompagne également d'une hypogammaglobulinémie.

2°- Mise en évidence d'un facteur humoral antiérythrocytaire.

Les diverses études expérimentales effectuées notamment par CLARKSON en 1958 et PARRY en 1959, respectivement chez le chien et chez le rat, pour mettre en évidence l'existence d'un facteur antiérythrocytaire dans le plasma de leurs malades, par injection de celui-ci à l'animal, se sont soldées par un échec.

Aucune modification de l'activité érythropoiétique des animaux soumis à l'expérience n'a pu être mise en évidence.

3°- Facteur sérique antinucléaire -

En 1965, BARNES a étudié un certain nombre d'affections associées à une tumeur thymique, dont quatre érythroblastopénies, trois myasthénies, un lupus érythémateux et un syndrôme de Cushing.

.../...

Par des méthodes d'immunofluorescence indirecte il a pu mettre en évidence la présence d'un facteur antinucléaire dans le sérum de sujets présentant ces associations morbides, à l'exception du syndrôme de Cushing. Par des procédés directs, à l'autopsie, il a pu mettre en évidence dans le thymus des anticorps antinucléaires, des plages de noyaux colorés et quelques foyers dispersés de cellules productrices de [illegible] (plasmocytes).

Il conclut de ces constatations qu'il existe bien entre les différentes associations morbides [illegible] la présence d'anticorps antinucléaires dans le sang et le thymus.

Ceci permettrait de penser que l'anémie associée [illegible] s'apparenterait aux autres affections associées aux tumeurs thymiques (lupus érythémateux, myasthénie) et serait en rapport avec des phénomènes d'autoimmunisation.

VI - ETUDE ANATOMO - PATHOLOGIQUE

A - TUMEUR

Quarante observations apportent des renseignements précis sur l'aspect et la structure histologique de la tumeur thymique.

1°- Aspect macroscopique :

Dans la presque totalité des cas, il s'agit de tumeur encapsulée, lobulée, facile à cliver, ne présentant aucun caractère macroscopique de malignité. Une seule observation (JACOBS) mentionne un envahissement local.

2°- Etude histologique :

L'examen histologique montre de façon à peu près constante, à trois exceptions près (RADOJEVIC, OPSAHL, RUBIN) qu'il s'agit de thymomes bénins.

On peut classer ces tumeurs thymiques en deux grands groupes, selon les cellules d'origine à partir desquelles elles se développent et qui sont :

- les thymocytes, qui se différencient assez peu des petits lymphocytes,
- le [illegible]culum.

.../...

Selon la prédominance de l'un ou l'autre type histologique, ces tumeurs seront appelées réticulaires ou lymphocytaires ou encore lympho-épithéliales lorsque les deux types histologiques sont présents dans des proportions équivalentes.

Les 38 thymomes bénins se répartissent de la façon suivante en fonction des trois groupes précédemment définis.

- Onze tumeurs lymphocytaires,
- Onze tumeurs réticulaires,
- Seize tumeurs lymphoépithéliales.

Généralement, les corpuscules de Hassal sont absents, leurs présence n'a été notée que dans trois observations (DAVIDSON, BARNES). Elle est attribuée par certains auteurs (ROUJEAU) à la persistance de restes thymiques dans les tumeurs.

A noter également une structure d'aspect pseudo-glandulaire rapportée dans une observation (COUSSEL).

3°- Confrontation entre les données histologiques et hématologiques.

a) Tumeurs lymphocytaires -
- altérations sanguines :

Les altérations sanguines notées dans ce groupe de onze tumeurs se répartissent de la façon suivante :

1 - Cinq anémies pures,
2 - Deux associations anémie + leucopénie,
3 - Deux associations anémie + thrombopénie,
4 - Deux associations anemie + leucopenie + thrombopénie.

.../...

A Noter :

Aucune forme associée à une hyperlymphocytose sanguine.

- altérations médullaires.

On trouve :

1 - Cinq érythroblastopénies pures,

2 - Deux cas avec hyperlymphocytose médullaire,

3 - Une aplasie globale,

4 - Trois formes avec diminution des mégacaryocytes.

b) Tumeurs Rénales :

- altérations sanguines :

Dans ce groupe de onze tumeurs, on note :

- Cinq anémies pures,
- Cinq hyperlymphocytoses associées à l'anémie,
- Une forme associée à une leucopénie.

- altérations médullaires :

On note :

- Deux érythroblastopénies pures,
- Trois érythroblastopénies associées à une hyperlymphocytose médullaire,
- Deux érythroblastopénies avec diminution des plasmocytes,
- Deux érythroblastopénies associées à des modifications du nombre des mégacaryocytes,
- Deux aplasies globales.

.../...

c) Tumeurs Lympho-Epithéliales :

- altérations sanguines :

On trouve pour ces seize tumeurs :

- [illegible],
- trois anémies avec leucopénies,
- Trois anémies avec hyperlymphocytoses, dont deux avec leucopénie,
- Une anémie associée à une thrombopénie, une leucopénie et une hyperlymphocytose.

- altérations médullaires :

- Erythroblastopénie pure : cinq cas,
- Erythroblastopénie associée à une hyperlymphocytose médullaire : [illegible] cas,
- Modifications des autres lignées : cinq cas,
- Absence de plasmocytes : deux cas,
- Diminution des mégacaryocytes : deux cas,
- Augmentation des mégacaryocytes : un cas.

La première constatation qui se dégage de cette confrontation entre les données hématologiques et histologiques concerne les hyperlymphocytoses sanguines et médullaires parfois rencontrées.

On note en effet que pour le groupe des onze tumeurs de type lymphocytaire, on ne compte que deux lymphocytoses médullaires (18 %), et aucune lymphocytose sanguine, alors que pour l'ensemble des tumeurs réticulaires et lymphoépithéliales on note :

.../...

- Huit hyperlymphocytoses sanguines (47 %)
- Neuf hyperlymphocytoses médullaires (53 %).

Dans l'ensemble, on peut constater également que les érythroblastopénies pures sont les plus fréquentes dans le groupe des tumeurs lymphocytaires (45 %) et les moins fréquentes dans le groupe des tumeurs réticulaires (18 %), avec une fréquence intermédiaire dans le groupe des tumeurs lympho-épithéliales (31 %).

Ces constatations amènent à envisager la possibilité d'une corrélation entre la prolifération tumorale thymocytaire et l'érythroblastopénie d'une part, la prolifération tumorale réticulaire et les altérations des autres lignées sanguines d'autre part.

Plus la prolifération tumorale lymphocytaire est importante et plus l'érythroblastopénie est pure.

Par contre, les atteintes des autres lignées sont d'autant plus nettes que la prolifération tumorale réticulaire est elle-même plus importante.

4°- Nature histologique des thymomes avec hypogammaglobulinémie.

En ce qui concerne les tumeurs thymiques avec hypogammaglobulinémie, nous avons relevé six observations d'hypogammaglobulinémie isolée et six observations où elle était associée à une érythroblastopénie.

Pour le premier groupe, il s'agit dans tous les cas de tumeurs réticulaires et dans le second groupe, on trouve en nombre égal des tumeurs lympho-épithéliales et réticulaires.

--o--o--o--o--

VII - [illegible]

De multiples moyens thérapeutiques ont été mis en oeuvre pour lutter contre l'érythroblastopénie, soit isolément, soit en association, soit successivement. Ces différents moyens thérapeutiques se succédant dans le temps jusqu'à ce que l'inefficacité de chacun d'entre eux soit démontrée, ou encore que l'un d'entre eux se voit attribuer l'un des rares succès thérapeutiques rencontrés dans ce type d'association morbide. Les différentes thérapeutiques, tant médicales (corticothérapie et androgénothérapie) que chirurgicales (splénectomie et thymectomie) ont toutes à leur actif un certain nombre de succès.... et d'échecs. Certains de ces succès sont obtenus après l'échec des thérapeutiques employées antérieurement, mais qui ont pu néanmoins jouer un rôle en modifiant le terrain et en conférant ainsi à la thérapeutique qui succède une efficacité dont elle était dépourvue initialement.

1°- Etude analytique des différents moyens thérapeutiques.

a) les transfusions sanguines -

Elles n'ont qu'une action palliative, ne pouvant être prolongée indéfiniment, du fait de l'hémochromatose secondaire, qui constitue d'ailleurs une cause

.../...

de décès relativement fréquente. Néanmoins, suivant le rythme auquel elles s'imposent, de nombreux malades ont pu être ainsi maintenus en survie durant plusieurs années (7 ans dans l'observation de M.C MATHIEU).

b) la corticothérapie -

Dix neuf malades sur cinquante cinq ont été soumis d'emblée à ce traitement, associé aux transfusions administrées selon les besoins. On note deux résultats favorables (J. BERNARD - ANDERSEN), encore convient-il de remarquer que dans le second cas, le malade avait subi une thymectomie avant que n'apparaisse l'érythroblastopénie.

c) l'Androgénothérapie -

Elle n'a jamais été administrée d'emblée, mais après d'autres thérapeutiques, en particulier la thymectomie et la splénectomie, parfois associées. Nous en avons relevé trois observations avec un seul succès (LEHNHOFF).

d) La Thymectomie -

Effectuée d'emblée chez 18 malades, elle compte cinq succès (soit 27 %).

e) La Splénectomie -

Elle a été effectuée d'emblée chez quatre malades sans aucun succès.

.../...

2°- Synthèse de résultats.

Sur un total de 16 guérisons pour 55 observations on compte :

- deux guérisons spontanées, ou par les seules transfusions (THEVENARD, LABAUGE), mais dans ce second cas, il s'agissait d'une érythroblastopénie survenue après thymectomie.

- Cinq guérisons par thymectomie seule.

- Trois guérisons par corticothérapie seule, dont deux malades ayant subi la thymectomie avant l'apparition de l'anémie (ANDERSEN, DREYFUS).

Les six autres guérisons ont été obtenues par l'association de thérapeutiques multiples se succédant de façon variable dans le temps et se décomposant comme suit :

- deux guérisons par les hormones cortico-surrénales, administrées après thymectomie (PARRY, RADERMECKER).

- une guérison obtenue par la splénectomie effectuée après échec de la corticothérapie. (Encore convient-il de souligner là également qu'il s'agissait d'un malade ayant subi une thymectomie antérieure à l'apparition de l'anémie). (NAVARD).

- une guérison obtenue par l'androgénothérapie succédant à la corticothérapie, relayée par la thymectomie puis de nouveau la corticothérapie relayée par la splénectomie. (LEHNHOFF).

- deux guérisons obtenues par la corticothérapie, alors que celle-ci s'était avérée inefficace avant la thymectomie et la splénectomie. (CHALMERS).

.../...

A partir de ces données, se dégage la notion selon laquelle la thymectomie occupe une place de choix parmi les divers moyens thérapeutiques susceptibles d'être mis en oeuvre.

En effet, on peut observer que pour les seize cas de guérisons, la thymectomie a été effectuée dans dix cas et que parmi les six autres cas, pour quatre d'entre eux il s'agissait de sujets ayant subi une thymectomie avant que n'apparaissent les symptômes d'anémie. (HAVARD, DREYFUS, ANDERSEN, LABAUGE).

On peut donc en conclure que dans deux cas seulement sur seize, (dont une guérison spontanée... ou rémission prolongée), la guérison a été obtenue malgré la présence du thymome et que dans 14 cas (soit 87 %), la thymectomie a joué un rôle essentiel, sinon exclusif, dans la survenue de la guérison, permettant à une thérapeutique jusque là inactive, de devenir secondairement efficace. Il est a remarquer en effet que la corticothérapie seule, administrée d'emblée ne compte qu'un seul succès pour dix neuf cas, soit à peu près 5 %, alors qu'administrée après thymectomie, on compte deux guérisons pour huit cas, soit un pourcentage de 25 %, et si l'on tient compte du nombre des thymectomies effectuées avant l'apparition de l'anémie, ce pourcentage s'élève à 47 %.

Il en est de même de la splénectomie, qui effectuée d'emblée n'a donné aucune guérison, mais qui dans trois cas, après thymectomie a permis une action efficace de la corticothérapie et de l'androgénothérapie.

.../...

Il semble donc que l'on puisse, de façon empirique, proposer le schéma de traitement suivant, dans l'ordre chronologique :

- 1°) Thymectomie d'emblée (27 % de guérisons)
- 2°) En cas d'échec de la Thymectomie : Corticothérapie (25 % de succès),
- 3°) En cas d'échec de la corticothérapie : Splénectomie (25 % de guérisons)
- 4°) Après échec de la splénectomie, reprise de la corticothérapie ou de l'androgénothérapie.

Dans les trois observations où ce schéma a été suivi jusqu'à son terme (CHALMERS, LEHNHOFF), on note trois succès.

Ce schéma diffère sensiblement de celui proposé par B. DREYFUS (qui place la corticothérapie en premier dans l'ordre chronologique), car celle-ci instituée d'emblée ne compte qu'un seul succès (J. BERNARD), tous les autres portés à son actif ayant été obtenus <u>après</u> thymectomie.

3°- <u>Confrontation entre les données histologiques, hématologiques et les résultats du traitement</u>.

Nous avons recherché si dans les seize cas où la guérison a été obtenue, il se dégageait une corrélation entre la nature histologique, la forme hématologique et les résultats du traitement.

.../...

a) sur le plan histologique :

Pour dix observations relatant des cas de guérison, on dispose de documents anatomiques sur la nature histologique de la tumeur thymique.

Elles se répartissent de la façon suivante :

- deux tumeurs lymphocytaires,
- une tumeur réticulaire,
- huit tumeurs lympho-épithéliales.

On voit donc qu'il n'y a aucune prépondérance du type lymphocytaire ou réticulaire, mais une nette prépondérance du type lympho-épithélial.

b) sur le plan hématologique :

On note quatre érythroblastopénies pures pour huit érythroblastopénies associées à une hyperlymphocytose médullaire, c'est-à-dire des pourcentages respectifs de 26 % et 50 %, alors que les fréquences de ces formes hématologiques pour l'ensemble des cas, peuvent être évaluées respectivement à 30 % et 24 %.

Il semble donc permis de penser que l'hyperlymphocytose médullaire associée à l'érythroblastopenie constitue un élément plus favorable que péjoratif, compte-tenu du rôle propre qu'ont pu jouer les différentes méthodes thérapeutiques dans l'obtention de ces résultats.

Il en va de même pour l'hyperlymphocytose sanguine, puisqu'on relève quatre guérisons de malades présentant une telle hyperlymphocytose, alors que la proportion est moindre pour l'ensemble des cas.

-o-o-o-o-

.../...

VIII - PATHOGENIE

L'accord est général pour admettre que l'association d'un thymome et d'une érythroblastopénie ne résulte pas d'une pure coïncidence.

Cet argument est fondé sur le fait que les tumeurs du thymus sont relativement peu fréquentes et qu'il en est de même des érythroblastopénies, puisque depuis 1922, date à laquelle fut rapportée la première observation par KAZNELSON, une centaine de cas seulement ont été publiés.

Il est bien évident que l'association fortuite de deux affections rares doit être elle-même une éventualité rarissime. Or, dans le cadre des érythroblastopénies, l'association à une tumeur thymique est rencontrée dans plus de la moitié des cas. Cette constatation autorise donc à affirmer que l'association thymome-érythroblastopénie ne résulte pas d'une coïncidence.

Il en va de même en ce qui concerne l'association d'un thymome et d'une hypogammaglobulinémie, puisque le nombre de cas d'agammaglobulinémies publiés s'élève à environ une quarantaine, alors que nous avons relevé 14 cas d'agammaglobulinémies associées à une tumeur thymique (dont la moitié avec érythroblastopénie).

L'hypothèse de la coïncidence fortuite étant écartée le lien pathogénique qui unit le thymome et

.../...

l'érythroblastopénie peut être de deux ordres.

- soit lien de causalité, le thymome étant directement responsable de l'érythroblastopénie,

- soit lien indirect, la tumeur thymique et l'érythroblastopénie seraient associées en fait à une troisième manifestation pathologique qui tiendrait chacune d'elle sous sa dépendance et constituerait ainsi leur commun dénominateur.

En ce qui concerne cette seconde hypothèse, sans que l'on puisse nier sa valeur sur le plan théorique, force est de reconnaître qu'à ce jour aucun élément n'est venu lui conférer la moindre solidité.

L'hypothèse d'un lien de causalité apparait donc la plus probable. Certains faits semblent l'infirmer, en particulier l'échec fréquent de la thymectomie dans le traitement de l'érythroblastopénie associée, ou encore l'apparition de l'érythroblastopénie après thymectomie. Néanmoins, les recherches effectuées depuis plusieurs années convergent pour considérer le thymome comme étant responsable de l'érythroblastopénie par un mécanisme auto-immunitaire.

En 1963, G. DREYFUS définissait, à propos d'une observation, les faits qui plaident en faveur d'un tel mécanisme :

1°- Une réaction de Coombs positive, devenant négative lors des rémissions.

2°- La présence d'un facteur antinucléaire, détecté par les méthodes d'immuno-fluorescence.

3°- L'influence favorable de la corticothérapie.

Les données récentes sur la physiologie du thymus et du système lymphoïde en général, leur rôle dans les mécanismes de l'immunité et de la tolérance permettent

.../...

nous semble-t-il, de confirmer le rôle du thymome dans la survenue de l'érythroblastopénie et la nature immunologique du mécanisme en cause. Bien plus, les données nouvelles permettraient peut-être de préciser les modalités du processus auto-immunitaire et d'expliquer ainsi un certain nombre de faits, parfois discordants sur le plan clinique.

Nous envisagerons donc successivement :

1°- les données récentes concernant le thymus et le tissu lymphoïde et les mécanismes cyto-physiologiques de l'immunité.

2°- les mécanismes pathogéniques de l'érythroblastopénie que l'on peut déduire de ces données.

3°- les tentatives d'explication que l'on peut apporter aux faits rassemblés dans les chapîtres précédents.

A - LE THYMUS ET LE SYSTEME LYMPHOIDE

1°- Structure du système lymphoïde :

Le système lymphoïde est constitué de deux parties, histologiquement distinctes.

- le tissu lymphoépithélial, constitué essentiellement par le thymus, au sein duquel les éléments lymphocytaires et ceux du réticulum épithélial sont étroitement associés.

.../...

- Le tissu lympho-rétothélial réalisant une véritable symbiose entre les éléments lymphocytaires et réticulo-histiocytaires.

Ce tissu est constitué par les organes lymphoïdes clos et diffus du tube digestif et des muqueuses, par les ganglions lymphatiques et la pulpe blanche splénique.

2°- Rôle du thymus dans la lymphopoïese et l'immunité :

Le rôle du thymus dans la lymphopoïese est maintenant bien établi à la suite des experiences de thymectomies chez la souris, pratiquées peu après la naissance et qui provoquent une aplasie lymphoïde. Sur le plan clinique, la lymphophtisie congénitale associée à l'aplasie thymique corrobore cette notion.

Sous l'influence d'un facteur élaboré par les cellules épithéliales du thymus, les lymphocytes intra-thymiques prolifèrent activement et reçoivent en même temps une "instruction immunologique". Ces lymphocytes encore appelés "cellules immunologiquement non déterminées" sont déversés dans le sang, la lymphe et les tissus et leur destinée est double selon qu'ils subissent ou non une stimulation antigénique au niveau des organes lympho-rétothéliaux.

- Dans le premier cas :

Au niveau des organes lymphoïdes, les cellules réticulo-histiocytaires qui captent l'antigène dans leur cytoplasme, transmettent aux lymphocytes des molécules d'A R N portant en code la configuration

.../...

physico-chimique des antigènes correspondants, l'étroite symbiose cellulaire entre les éléments réticulo-histiocytaires et lymphocytaires constitue le substratum morphologique de ce transfert. Munis de cette information immunologique, les lymphocytes deviennent des "cellules immunologiquement déterminées" à vie longue (de 100 à 300 jours).

Lors d'un second contact antigénique au niveau du système lympho-rétothélial, ces cellules immunologiquement déterminées se transformeront et se multiplieront en "cellules effectrices de l'immunité", vecteurs de la réaction séro-immune (plasmocytes) ou histo-immune (lymphocytes).

- Dans le second cas :

Si le contact antigénique ne se produit pas, la durée de vie du lymphocyte est brève : 3 jours. Au terme de ce délai, il transfert ses nucléosides à des cellules en voie de multiplication rapide, pour lesquelles il possède un certain tropisme, cellules épithéliales en particulier. Ce sont les lymphocytes à vie courte.

La proportion des lymphocytes thymiques à vie courte qui se transforment en lymphocytes à vie longue est faible, mais pour les derniers, il existe une recirculation permanente entre la lymphe, le sang, les tissus, puis retour dans la lymphe et les organes lymphoïdes. Cette recirculation s'effectue pour chaque cellule jusqu'à ce qu'intervienne la seconde stimulation antigénique avec réaction immunitaire. Il semble donc que le thymus joue un rôle déterminant

.../...

dans la lymphopoièse et l'immunité. Il est le producteur de cellules à potentiel immunologique, non déterminées, qui colonisent secondairement le tissu lymphorétothélial au niveau duquel elles reçoivent "l'information antigénique" qui les transforme en cellules "immunologiquement déterminées" puis secondairement en cellules "effectrices de l'immunité".

3°- Les cellules immunologiquement compétentes, d'origine extrathymique.

Si les expériences de thymectomie chez la jeune souris démontrent bien que le thymus est le lieu essentiel de formation des lymphocytes, certaines expériences laissent supposer qu'il n'est pas le lieu d'origine exclusif des cellules immunologiquement compétentes.

En effet, un certain nombre d'expériences ont permis de démontrer l'entrée de cellules étrangères dans le thymus et la sortie de ces cellules vers la rate et les ganglions lymphatiques. Ces cellules ne semblent pas être d'origine lymphoïde, mais médullaire, leur passage dans le thymus leur conférerait une "instruction immunologique", au même titre que les lymphocytes qui prennent naissance directement dans le thymus.

Par ailleurs, il a été démontré qu'une ébauche thymique irradiée (donc dépourvue de lymphocytes) greffée à une jeune souris thymectomisée, était colonisée par des lymphocytes ayant les caractères génétiques du receveur (MILLER) d'où la notion de cellules d'origine extra-thymique susceptibles d'acquérir un potentiel immunologique et de se multiplier grâce à un "stage intrathymique d'instruction immunologique".

.../...

Mais la même normalisation de la souris thymectomisée peut être obtenue lorsque le greffon thymique est entouré d'une membrane millipore imperméable aux cellules (MILLER, OSADA). Ceci conduit à penser que le "stage intrathymique" n'est pas nécessaire pour restaurer la lymphopoièse et l'immunité et qu'il existe un facteur humoral susceptible de conférer à distance, une compétence immunologique à certaines cellules extra-thymiques et qui pourrait être analogue au "lymphocytis Stimulating Factor" imaginée par METCALF en 1956.

De ce qui précède, on peut conclure que le thymus est le lieu d'origine essentiel des lymphocytes qui s'y multiplient et acquièrent leur potentiel immunologique sous l'influence d'un facteur thymique "d'instruction immunologique".

Néanmoins, certaines cellules d'origine extra-thymique, en particulier médullaires peuvent acquérir cette information immunologique soit en migrant dans le thymus, soit à distance, sous l'influence du facteur humoral d'instruction thymique élaboré par les cellules épithéliales du thymus.

Dans les conditions normales, ces cellules extra-thymiques ne seraient pas activées par le facteur thymique d'instruction, dont l'action s'exerce en premier lieu sur les lymphocytes qui se trouvent au voisinage des cellules épithéliales thymiques qui l'ont élaboré. Seules, les conditions expérimentales réalisées par MILLER (greffe d'un thymus irradié) permettraient une action périphérique de ce facteur thymique d'instruction, du fait de l'absence de lymphocytes intrathymiques sur lesquels puisse s'exercer l'action de ce facteur.

.../...

4°- Rôle du thymus dans la tolérance :

Certains éléments conduisent à penser que le thymus joue un rôle fondamental dans le mécanisme de la tolérance.

- Les uns sont d'ordre clinique et expérimental.

C'est, par exemple, la constatation d'une plus grande fréquence des maladies auto-immunes dans l'aplasie congénitale du thymus et chez les animaux thymectomisés à la naissance.

- Les autres sont d'ordre théorique.

En effet, une information d'autotolérance est la condition indispensable à la prolifération de cellules à capacité immunitaire, sinon, elles se détruiraient elles-mêmes.

Il est permis de supposer que le tissu lympho-épithélial, c'est-à-dire le thymus est chargé de cette information de tolérance aux auto-antigènes.

En effet, les cellules épithéliales du thymus se comportent différemment selon qu'elles sont en présence d'un antigène à faible ou a forte concentration (ce qui est le cas des auto-antigènes). Vis-à-vis des antigènes à faible concentration et donc des antigènes étrangers, les cellules épithéliales constituent une véritable barrière. Cette notion repose sur le fait que le thymus ne participe pas à la réaction immunitaire proprement dite, qui est propre au tissu lympho-rétothélial. Il est bien évident par ailleurs que si des cellules à compétence immunologique étaient au contact d'un antigène au premier stade de leur différenciation, elles seraient ultérieurement inaptes à réagir avec ce dernier.

.../...

Les lymphocytes intrathymiques ne reçoivent donc aucune information antigénique au niveau du thymus lui-même, nous avons vu que cette information s'effectuait au niveau du tissu lympho-rétothélial. Le rôle que joue la barrière épithéliale n'a pas d'autre but que de préserver la capacité de réaction immunitaire des lymphocytes.

En ce qui concerne les antigènes à forte concentration, le comportement du thymus est différent. En effet, sur le plan expérimental, on peut induire une tolérance à des antigènes étrangers, dans la mesure où ceux-ci sont présents à forte concentration.

On peut donc en déduire que les auto-antigènes qui sont à forte concentration, pénètrent dans les cellules épithéliales qui envoient une information de tolérance aux lymphocytes intrathymiques. Telle pourrait être la signification de la symbiose lympho-épithéliale, chargée de transmettre l'information de tolérance, au même titre que la symbiose lymphorétothéliale est chargée, elle, de transmettre l'information d'immunité.

B - Mécanisme pathogénique de l'érythroblastopénie associée aux tumeurs thymiques.

De ce qui précède nous devons retenir trois notions :

1°- Il existe des cellules d'origine extra-thymique susceptibles d'acquérir une "instruction immunologique" par migration dans le thymus (expérience

.../...

du greffon thymique irradié, colonisé par les cellules du receveur).

2°- Ces cellules peuvent également acquérir cette "compétence immunologique" sans stage intrathymique, mais à distance, grâce au facteur thymique d'instruction secrété par les cellules épithéliales du thymus (expérience de MILLER et OSABA). A l'état normal, ce facteur exercerait son action uniquement sur les lymphocytes du thymus, mais dans les conditions expérimentales de MILLER (greffon thymique irradié, sans lymphocytes), ce facteur irait exercer son action à distance, sur des cellules extrathymiques susceptibles d'acquérir une compétence immunologique.

3°- Le thymus joue un rôle déterminant dans le phénomène de la tolérance, les lymphocytes intrathymiques recevant cette information par les cellules épithéliales du thymus.

Il nous semble qu'à partir de ces notions, il est possible de préciser le mécanisme physio-pathogénique qui lie la tumeur thymique et l'érythroblastopénie.

En effet, on peut admettre que les cellules épithéliales du thymome secrètent en quantité anormalement abondante ce facteur humoral "d'instruction immunologique" mis en évidence par les expériences de MILLER et OSABA. De ce fait, les cellules extra-thymiques qui sont aptes à recueillir l'instruction immunologique sont activées, alors qu'elles restent inactives dans les conditions normales.

Ces cellules extrathymiques "immunologiquement compétentes" deviennent alors des lymphocytes patho-

.../...

gènes, vecteurs de la réaction auto-immune. En effet, ces cellules étant réactivées "in situ" en raison de la forte concentration périphérique du facteur humoral d'instruction, elles acquièrent leur compétence immunologique sans stage intrathymique, c'est-à-dire sans recevoir l'information de tolérance transmise aux lymphocytes intrathymiques par les cellules épithéliales. Leur caractère pathogène réside donc dans le fait qu'elles sont intolérantes aux auto-antigènes, par défaut d'information de tolérance, celle-ci ne pouvant être transmise qu'aux lymphocytes d'origine thymique ou aux lymphocytes d'origine extrathymique qui viennent effectuer un stage intrathymique.

On suppose que ces cellules extrathymiques susceptibles d'acquérir une compétence immunologique sont surtout médullaires (LEVY).

Or, il est bien évident que la réaction auto-immunitaire va se localiser sur les éléments cellulaires qui constituent l'environnement de ces cellules extrathymiques immunologiquement compétentes, c'est-à-dire les éléments médullaires et notamment les érythroblastes.

Le mécanisme auto-immunitaire qui lie la tumeur thymique et l'érythroblastopénie peut donc se résumer de la façon suivante :

La prolifération tumorale épithéliale thymique s'accompagne d'une hypersécrétion humorale du facteur thymique "d'instruction immunologique". Celui-ci induit une "compétence immunologique" à des cellules extrathymiques, situées notamment dans la moelle. Du fait que cette compétence est induite "in situ", sans

.../...

stage intrathymique, ces cellules ne reçoivent pas l'information de tolérance aux auto-antigènes transmise par les cellules épithéliales thymiques aux seuls lymphocytes intrathymiques. Elles sont donc intolérantes aux autoantigènes. Ce pouvoir pathogène s'exerce en premier lieu aux dépens des cellules de leur environnement et notamment des érythroblastes, provoquant l'érythroblastopénie plus ou moins associée à des altérations des autres lignées.

C - Interprétation des faits.

1°- Sur le plan hématologique :

Le mécanisme pathogénique que nous proposons permet peut-être d'expliquer la physio-pathogénie des manifestations pathologiques associées à l'érythroblastopénie.

En effet, si les cellules d'origine extra-thymiques susceptibles d'acquérir un potentiel immunologique siègent dans la moelle, il n'est pas interdit de penser qu'il en existe également au niveau de la rate et des ganglions lymphatiques.

Au niveau de la rate :

L'action des lymphocytes pathogènes s'exercerait sur les hématies adultes, provoquant une anémie hémolytique avec test de Coombs positif, disparaissant après splénectomie. Or cette éventualité est rencontrée dans un certain nombre d'observations.

.../...

Au niveau des ganglions lymphatiques :

L'action autoimmune pathogène des lymphocytes s'exercerait sur les lymphocytes normaux du sujet, bloquant ainsi leur action vis-à-vis des antigènes étrangers. L'importance des phénomènes infectieux, la fréquence relativement grande de l'hypogammaglobulinémie seraient la conséquence directe de cette réaction auto-immune au niveau des ganglions lymphatiques.

Il nous semble également que d'autres faits hématologiques peuvent acquérir une certaine signification à la lumière de l'hypothèse pathogénique proposée.

L'hyperlymphocytose :

L'importance et la fréquence de l'hyperlymphocytose sanguine ou médullaire s'expliquent parfaitement dès l'instant où l'érythroblastopénie et les troubles associés sont déterminés par des lymphocytes pathogènes, vecteurs de la réaction auto-immune.

La constatation d'une hyperplasie lymphoïde splénique ou ganglionnaire peut s'expliquer de la même façon.

Les "grandes cellules mononuclées" :

La mise en évidence, parfois, de "grandes cellules mononuclées" (LAMBIE, JOSSE, GAFNI) incite à se demander si ces cellules ne seraient pas en fait des "grandes cellules souches basophiles", c'est-à-dire des lymphocytes en voie de multiplication et de différenciation immunologique sous l'influence d'une stimulation antigénique. Dans ces conditions, leur présence dans la moelle témoignerait que celle-ci est

.../...

bien le siège de réactions immunitaires. La présence de follicules lymphoïdes intra-médullaire (LABAUGE) pourrait être interprétée de la même façon.

2°- Sur le plan clinique et thérapeutique :

On peut décomposer le mécanisme pathogénique en ses trois éléments :

- l'hypersecrétion par le thymus du "facteur d'instruction immunologique".

- la présence dans la moelle, les ganglions, la rate (et peut-être dans d'autres organes) de cellules capables d'acquérir "l'instruction" ou la "compétence" immunologique sous l'influence du facteur thymique.

- la réaction immunitaire de ces cellules "immunologiquement compétentes" mais intolérantes vis-à-vis de la population cellulaire environnante.

On voit que sur le plan thérapeutique, les différents moyens proposés sont susceptibles d'intervenir au niveau de l'un ou l'autre de ces trois éléments :

- La Thymectomie : supprime l'hypersecrétion du facteur thymique d'instruction immunologique.

- La Splénectomie : supprime une population cellulaire capable d'acquérir la compétence immunologique sous l'influence du facteur thymique d'instruction.

- Les Corticoïdes : pourraient agir comme inhibiteur de la lymphopoièse et aussi directement au niveau de la réaction immunitaire.

.../...

Dans ces conditions, on situe facilement l'importance de la thymectomie dans le traitement de l'érythroblastopenie, puisqu'elle supprime la secrétion du facteur thymique d'instruction. Les succès de la thymectomie sont donc faciles à expliquer. Mais comment expliquer les échecs ? On peut admettre que les cellules médullaires ayant acquis la compétence immunologique sont suffisamment nombreuses pour entretenir les réactions auto-immunes et par conséquent l'érythroblastopénie.

Comment expliquer également l'efficacité de la corticothérapie après thymectomie alors qu'elle s'était avérée inefficace auparavant ?

La thymectomie en supprimant le facteur d'instruction immunologique, supprime également l'action qu'exerce ce facteur sur la multiplication des lymphocytes "intolérants".

De ce fait, l'action des corticoïdes pourrait être d'une efficacité différente, selon qu'elle s'exercerait sur une population de lymphocytes en voie de multiplication rapide ou au contraire présentant spontanément une faible activité mitotique, du fait de la suppression du facteur thymique d'instruction immunologique.

Dans le domaine thérapeutique on peut donc noter une certaine convergence entre les données qui se dégagent de l'étude des 56 observations publiées et celles que l'on peut déduire du mécanisme pathogénique proposé. Elles accordent une place de choix à la thymectomie et à la corticothérapie.

-o-o-o-o-

.../...

IX - C O N C L U S I O N S

I - ANALYSE DES FAITS.

L'étude de 56 cas d'association de tumeur thymique et d'érythroblastopénie, dont une observation inédite, nous a permis de préciser un certain nombre de faits sur les différents plans clinique, hématologique, immunologique et thérapeutique.

1°- Sur le plan clinique et évolutif :

Nous avons noté l'absence de lien chronologique bien établi entre le thymome et l'érythroblastopénie ; la fréquence et l'importance des manifestations infectieuses, surtout respiratoires, que l'on retrouve dans les antécédents de 33 % des malades et qui constituent 70 % des causes de décès.

2°- Sur le plan hématologique :

Nous avons noté que l'érythroblastopénie associée aux tumeurs thymiques était rarement pure. Dans 70 % des cas, l'érythroblastopénie s'accompagne de modifications quantitatives des autres lignées cellulaires. On note surtout avec une fréquence relativement importante des hyperlymphocytoses sanguines et médullaires (près de la moitié des cas).

.../...

3°- Sur le plan immunologique :

L'hypogammaglobulinémie associée à l'érythroblastopénie nous semble beaucoup plus fréquente que celà n'a été précédemment signalé. En tenant compte du fait que les données de l'électrophorèse manquent dans un très grand nombre d'observations, des méthodes d'approximation indirecte permettent de supposer que l'hypogammaglobulinémie serait associée dans près de la moitié des cas à l'érythroblastopénie des tumeurs thymiques.

4°- Sur le plan therapeutique :

L'étude des différents moyens thérapeutiques et les résultats obtenus nous conduisent à placer au premier rang la thymectomie, qui, si elle s'avère parfois insuffisante semble avoir été necessaire dans la presque totalité des cas où la guérison a été obtenue. Les données rassemblées nous conduisent à proposer le schéma thérapeutique suivant :

1 - Thymectomie d'emblée (27 % de guérisons)

2 - En cas d'échec de la thymectomie : corticoïdes (25 % de succès).

3 - En cas d'échec de la corticothérapie : splénectomie (25 % de guérisons).

4 - Après échec de la splénectomie : reprise de la corticothérapie et éventuellement de l'androgénothérapie.

En ce qui concerne les résultats du traitement, la confrontation de ceux-ci avec les données histologiques ne semble pas dégager d'éléments précis.

.../...

II - PATHOGENIE.

A l'aide des données les plus récentes sur la physiologie du thymus et du système lymphoïde, sur leur rôle dans les mécanismes de l'immunité et de la tolérance, nous avons tenté de préciser le mécanisme pathogénique qui lie la tumeur thymique et l'érythroblastopénie.

Ce mécanisme serait le suivant :

Les cellules épithéliales de la tumeur thymique sécréteraient en quantité anormalement abondante un facteur d'"instruction immunologique". Ce facteur humoral thymique pourrait conférer à des cellules situées dans la moelle osseuse, la "compétence immunologique".

Ces cellules situées en dehors du thymus ne recevraient pas "l'information" de tolérance aux auto-antigènes [illegible] cellules épithéliales thymiques transmettent aux lymphocytes intra-thymiques. De ce fait les cellules médullaires "immunologiquement compétentes" seraient intolérantes aux auto-antigènes de l'organisme et entreraient en conflit immunologique avec la population cellulaire environnante et notamment les érythroblastes.

Ce mécanisme pathogénique pourrait expliquer également l'hypogammaglobulinémie et l'anémie hémolytique parfois associées à l'érythroblastopénie.

En effet, des cellules capables d'acquérir la compétence immunologique sous l'influence du facteur thymique d'instruction pourraient se trouver également dans la rate et les ganglions lymphatiques.

.../...

Dans la moelle, enfin, l'hyperlymphocytose, la présence de "grandes cellules mononucléés",voire de follicules lymphoïdes pourraient témoigner de la réalité de la réaction immunitaire au sein même du tissu médullaire.

Le mécanisme pathogénique proposé permettrait également de comprendre l'importance de la thymectomie de la corticothérapie et de la splénectomie sur le plan thérapeutique et justifierait le schema proposé au chapître du traitement.

Le Président de Thèse :

P. JOBARD

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDERSEN (S.B.), LADEFOGED (J)
Tumeur thymique et anémie pure.
Acta Haemat. Suisse 1963 30 n° 6 319

2 - ASHASON (B.J.), JANKOVIC (B.D.) WACKSMAN (B.H.)
Survey of thymus and its relation to lymphocytes and immune réactions.
Blood. 1962 20 617

3 - BAKKER (P.M.)
Enkele opnerkingen Big twee gezwellen van de thymus.
Nederl. Fijdschr. Geneesk. 1954 98 386

4 - BARNES (R.D.S.) et O'GORMAN (P)
Deux cas d'anémie aplastique associée à une tumeur du thymus.
J. Clin. Path. 1962 15 264

.../...

5 - BARNES (R.D.S.)
Tumeurs Thymiques associées à une anémie rebelle.
GUY'S Hosp. Rep. G.B. 1965 114 n° 1 73-82

6 - BARRE (C) MARTEAU (J.) ERLINGER (S.)
BERTHAUX (P.) VIGNALOU (J.)
Tumeur Thymique et anémie.
Presse Médicale 1964 72 n° 42 2443

7 - BAYRD (E.D.) BERNATZ (P.E.)
Thymome bénin et agénésie érythrocytaire.
J.A.M.A. 1957 163 723

8 - BERNARD (J.), SLAMA (R.), NAJEAN (Y.)
Tumeur du thymus avec érythroblastopénie, efficacité remarquable de la corticothérapie sur le fonctionnement médullaire.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris 1962 78 600

9 - BEAUVIEUX (J)
Apports expérimentaux à la physiologie du thymus.
Presse Médicale 1963 71 1267

.../...

10 - BINET (J.L.)
Les Lymphocytes.
Revue du Prat. 1964 14 n° 13 1657

11 - BINET (J.L.)
Lymphopoïèse et lymphocytes.
La Revue du Prat. 1966 16 n° 12 bis 1685

12 - BIRCH
Purpura hyperglobulinémique dû à une tumeur du thymus.
Lancet 1964 n° 7335 693-697

13 - BURTIN (P)
Les Agammaglobulinémies.
Rev. Fr. d'Et. Cl. et Biol. 1958 3 62

14 - CASTAIGNE (P), LHERMITTE (F), ESCOUROLLE (R)
Mme MARTIN, BINET (J.L.)
Myasthénie, tumeur thymique et anémie aplastique
Revue de Neurologie 1961 105 373

.../...

15 - CATTAN et coll.
Les Hypogammaglobulinémies présumées idiopathiques de l'adulte.
Bull. Soc. Méd. Hop. Paris 1957 73 867

16 - CAZAL (P)
L'apparente dualité du système lymphoïde, sa signification physiologique dans l'immunité et la tolérance.
La Presse Médicale 1966 74 n° 47 2401
idem..... n° 48 2464

17 - CHALMERS (J.M.) BOHEIMER (K)
Anémie érythrocytaire pure chez un patient porteur d'une tumeur thymique.
Brit. Med. J. 1954 2 1514

18 - CHEDIAK (A.B.) FUSTE (R) ROSALES (G.V.)
Thymome et anémie aplastique, considérations générales et présentation d'un cas.
Arch. Hosp. Univ. Habana 1953 5 n° 1 27

19 - CLARKSON (B), PROCKOP (D.J.)
Anémie aplastique associée à un thymome bénin.
New Engl. J. of Med. 1958 259 253

.../...

20 - COOPER, PETTERSON, GOOD.
Rôle des systèmes lymphoïdes du thymus et de la bourse de Fabricius chez le poulet.
Nature 1965 205 143

21 - COUESPEL (R) GAILLARD (J.A.) VAILLANT (G)
Tumeur du thymus, anémie et hypoplasie érythroblastique.
Presse Medicale 1962 70 925

22 - COURY (Ch)
Tumeurs du Thymus
Presse Médicale 1961 69 p. 1521
idem..... p. 1551

23 - COURY (Ch), SCHIMMEL (H)
La fonction immunologique du thymus.
Presse Médicale 1963 71 n° 27

24 - CRASTNOPOL (P) ELLMAN (A) WEISSMAN (J)
Anémie réfractaire arégénérative et thymome bénin, traitée par thymectomie avec rémission.
New York Med. J. 1963 63 723

.../...

25 - DAVIDSOHN(I)
Hémochromatose, thymome, anémie sévère et endocardite chez une femme.
Illinois Med. J. 1941 80 427

26 - DREYFUS (B) AUBERT (P) PATTE (D) FRAY (A) LE BOLLOC'H - COMBRISSON (A)
Erythroblastopénie chronique avec tumeur du thymus, analyse de 43 observations.
Nouvelle Rev. Fr. d'Hémat. 1962 2 739

27 - DREYFUS (B) PATTE (D) LE BOLLOC'H-COMBRISSON
Erythroblastopénie découverte après thymectomie
Nouv. Rev. Fr. d'Hémat. 1963 3 n° 6 765

28 - FEVRE (M)
Les thymomes et leurs expressions hématologiques
Thèse Paris 1962 n° 44

29 - FISCHER (ER) BEYER (F.D.)
Thymome et insuffisance hématopoiétique
A.M.A. Arch. Int. Med. 1959 103 95

.../...

30 - FREEMAN (Z)
Anémie érythrocytaire pure et thymome.
Brit. Med. J. 1960 1 1790

31 - GAFNI (J)
Agammaglobulinémie acquise associée à un thyme
Présentation de deux cas et revue de la littéra
ture.
New Engl. Med. J. 1960 262 536

32 - GEPNER - WOZNIEWSKA
Association tumeur thymique et aplasie érythro
blastique.
Polskie Arch. Med. wewnetr. 1964 34 n° 394

33 - GOOD (R.A)
Etude des Agammaglobulinémies
J. Lab. Clin. Med. 1955 46 167

34 - GREEN (P)
Anémie aplastique avec thymome, présentation
deux cas.
Canada Med. Ass. J. 1958 78 419

.../...

35 - HARTWELL (A.S.) et MERMOD (E)
Hypoplasie érythroblastique associée à un thymome revue de la littérature et présentation d'un cas.
Hawaï Med. J. 1957 17 143

36 - HAVARD (C.W.H.) et PARRISCH (J.A.)
Tumeur thymique et aplasie érythroblastique
J.A.M.A. 1962 179 228

37 - HAVARD (C.W.H.) et SCOTT (R.B.)
Tumeur thymique et aplasie érythroblastique.
Brit. J. Haemat. 1960 6 178

38 - HUMPHREYS (G.H.) et SOUTHWORTH (M)
Anémie aplastique terminale en relation avec un thymome médiastinal.
Am. J. Med. Sc. 1945 210 501

39 - JACOBS (E.M.) HUTTER (R.V.) POOL (J.L.) LEY (A.B)
Thymome bénin et aplasie érythroblastique.
Cancer 1959 12 47

.../...

40 - JASHMAN (D.P.) MONTO (R.W.) REBUCK (J.W.)
Anémie érythrocytaire hypoplastique associée
à une tumeur du thymus.
Am. J. Clin. Path. 1962 38 152

41 - JEUNET
Thymome et syndrôme de carence en immunoglobulines
Schweiz. Med. Wochenschr. 1965 95 n°43 1419-1420

42 - JOSSE (J.W. et ZACHS (S.I.
Thymome et pancytopénie, présentation d'un cas
et revue de la littérature.
New. Engl. Med. J. 1958 259 113

43 - KURREIN (F)
Anémie érythrocytaire pure coïncidant avec un
thymome bénin.
J. Clin. Path. 1959 12 319

44 - LABAUGE (R) IZARN (P) EMBERGER (J.M.)
Anémie érythroblastique apparue après thymectomie.
Montpellier Med. 1964 66 n° 2 15-23

.../...

45 - LADOUCH
L'Erythroblastopénie des tumeurs thymiques.
Thèse Paris 1963 n° 1174

46 - LAMBIE (AT) BURROWS (BA) SOMMERS (S.G.)
Anémie réfractaire, agammaglobulinémie et tumeur du médiastin.
Am. J. Clin. Path. 1957 22 444

47 - LEHNHOFF (H.J.)
Androgénothérapie dans l'anémie réfractaire, présentation d'un cas associé à un thymome.
Ann. Int. Med. 1960 52 1059

48 - LEVY (J.P.) LORTHOLARY (P) MANUS (A)
Données récentes sur le rôle du thymus en hématologie.
Revue du Prat. 1964 XIV n° 31 bis.

49 - LINSK (J.A.) et MURRAY (C.K.)
Aplasie érythrocytaire et hypogammaglobulinémie.
Ann. Int. Med. 1961 55 831

.../...

50 - LORTHOLARY (P) BERNARD (J)
Origine des lignées cellulaires et sanguines
La Revue du Praticien 1966 16 n° 31 bis 7

51 - MACLEAN (L.D.)
Tumeur thymique et agammaglobulinémie acquise
étude clinique et expérimentale.
Surgery 1950 40 1010

52 - MATHEY (J) RENAULT (P) DE SAINT-FLORENT (G)
GALEY (J.J.) BINET (J.P.)
A propos de 61 interventions sur le thymus.
Presse Médicale 1962 70 2191

53 - MATRAS (A) et PRIESEL (A)

Beitr. Z. Path.Anat.uZ Allg.Path. 1928 80 270

54 - MIELKE (HG)
Anémie aplastique avec tumeur thymique.
Aerztl. Wschr. 1957 12 556

.../...

55 - MILLER (J.F.A.P.)
Rôle du thymus dans les processus immunitaires.
Annales de l'Institut Pasteur 1963 105 1007-1016

56 - OPSAHL (R)
Carcinome thymique et anémie aplastique.
Nor Med. 1939 2 1835

57 - PARRY (E.H.O.) HILPATRICK (G.S.)HARDISTY (R.B.)
Aplasie érythrocytaire et thymome bénin, étude d'un cas, réponse à la prednisone.
Brit. Med. J. 1959 1 1154

58 - PERNOD (J) SAINT-BLANCHARD (J) RABY (C) REYNIER (C) MEYRUEY (MH)
Les agammaglobulinémies de l'adulte et leurs manifestations respiratoires.
Journ. Fr. Med. Chir. Thor. 1966 XX n° 2

59 - PIGUET (H)
Les insuffisances médullaires dissociées
Revue du Prat. 1964 XIV n° 32

.../...

60 - RADERMECKER (M) OGER (A) LAMBERT (P.H.) et LEGRAND (Y)
Erythroblastopénie et tumeur du thymus, correction de l'anémie par la corticothérapie.
Presse Med. 1964 72 1115

61 - RADOJEVIC (S) et HAHN (A)
Influence du thymus sur la granulocytose.
Strahlenthérapie 1935 53 90

62 - ROSS (J.F.) FINCH (S.C.) STREET (R.B.) STRIEDER (J.W.)
Association thymome bénin anémie réfractaire.
Blood 1954 9 935

63 - RUBIN (M)
Les désordres cliniques associés aux tumeurs thymiques (45 ref.)
Arch. Int. Med. U.S.A. 1964 114 n°3 389-98

64 - SIGUIER (F) BETHOURNE (C) MATHE (G) CAQUET (R) MILHAUD (A) KAHN (F)
L'Association tumeur thymique aplasie médullaire.
Sem. Hop. Paris 1960 36 805

.../...

65 - SIGUIER (F) BETHOURNE (C) LEVY-HARTHAN, GUEDON, ROBEL.
Les Agammaglobulinémies dites acquises de l'adulte avec splénomégalie.
Sem. Hop. Paris 1958 34 784

66 - SORS (Ch) GABE (M) ROUJEAU (J)
Les tumeurs du thymus, étude histologique et histochimique, essai de classification anatomo-clinique.
Presse Médicale 1958 66 297

67 - SOUTTER (L) EMERSON (C.P.)
Thymectomie élective dans le traitement de l'anémie aplastique associée à une leucémie.
Am. J. Med. 1960 28 609

68 - STIBBE (P.D.)
Thymome et anémie aplastique
Nederl. Fijschr. Geneesk. 1955 99 3782

.../...

69 - THEVENARD (A) MARQUES (J.M.)
Myasthénie, tumeur du thymus et aplasie de la moelle osseuse.
Revue de Neurologie 1955 93 597

70 - TSAI (S.Y.) et LEVIN (W.C.)
Hypoplasie érythrocytaire chez l'adulte.
Am. Med. J. 1957 22 322

71 - WEINBAUM (J.G.) et THOMPSON (R.F.)
Hypoplasie érythroblastique associée à une tumeur thymique et à une myasthénie grave.
Am. J. Clin. Path. 1955 25 761

72 - ZAMBONI (L) MENZINGER (DI PREUSSENTHAL (G)
Un cas de thymome associé à une aplasie de la série rouge.
Ran. Fisiopath. Clin. Therap. 1960 32 256

-o-o-o-o-

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION..... p. 1

II - OBSERVATION..... p. 3

III - ETUDE CLINIQUE ET EVOLUTION..... p. 16

IV - ETUDE HEMATOLOGIQUE..... p. 24

V - ETUDE IMMUNOLOGIQUE..... p. 29

VI - ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE..... p. 33

VII - TRAITEMENT..... p. 38

VIII - PATHOGENIE..... p. 44

BIBLIOGRAPHIE..... p. 63

-o-o-o-o-

VU, le Président de Thèse

Professeur JOBARD

VU, le Doyen de la FACULTE de
MEDECINE et de PHARMACIE de
TOURS
Professeur G. DESBUQUOIS

VU et PERMIS D'imprimer
Le RECTEUR de l'Academie d'ORLEANS
G. ANTOINE